

BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

® Gebrauchsmuste Chrift

(5) Int. Cl.⁷: A 61 K 33/10

® DE 201 20 348 U 1



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

Aktenzeichen:

② Anmeldetag:

201 20 348.0 17. 12. 2001

Eintragungstag:

Bekanntmachung im Patentblatt: 11. 4.2002

16. 5. 2002

(3) Inhaber:

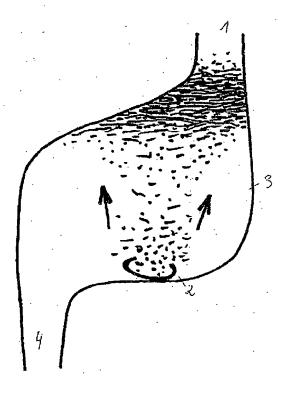
Easyway AG, 40789 Monheim, DE

(74) Vertreter:

Dres. Fitzner & Münch, 40878 Ratingen

(54) Mittel zur oralen Einnahme

Mittel zur oralen Einnahme, enthaltend feste, flüssige und gasförmige organische oder anorganische Verbindungen oder Gemische hiervon, die nach dem Einbringen in eine Flüssigkeit unter den Milieubedingungen des Magens gasförmige Komponenten freisetzen.



BNSDOCID: <DE__20120348U1_1_>



Mittel zur oralen Einnahme und Verfahren zu dessen Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Erzeugung eines Sättigungseffekts.

10

15

20

25

30

35

. (

5

Es sind zahlreiche Versuche unternommen worden, auf medikamentösem Weg überflüssige Fettanreicherungen im menschlichen Körper abzubauen beziehungsweise deren Entstehung zu verhindern. Es gibt z.B. sogenannte Appetitzügler, die den Körper auf biochemischem Weg eine Abneigung zur Nahrungsaufnahme zu suggerieren versuchen. Diese Mittel haben zum Teil erhebliche schädliche Nebenwirkungen.

Neben den zahlreichen bekannten Diätvorschlägen gibt es auch mechanische und elektromechanische Mittel, mit denen ein gezielter Fettabbau beziehungsweise Muskelaufbau erfolgen soll. Die Wirkung solcher Mittel ist jedoch sehr zweifelhaft.

Aus der DE 4025912 ist ein Mittel zur oralen Einnahme bekannt, das aus einem im Magen lösbaren und den Inhalt freigebenden Behälter besteht. Dieser ist mit einem Stoff gefüllt, der nach seinem Freisetzen im Magen sein Volumen vergrößert und dadurch dem Körper ein Sättigungsgefühl suggeriert.

Nachteil dieses Sättigungsmittels ist, daß die Gefahr vor Darmverschlüssen besteht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb ein Material zur Herstellung eines Mittels zur Erzeugung eines langanhaltenden Sättigungseffektes zur Verfügung zu stellen, das die Nachteile der bisher bekannten Sättigungsmittel nicht aufweist.







Dies wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Mittel zur oralen Einnahme, 5 enthaltend feste, flüssige und gasförmige organische oder anorganische Verbindungen oder Gemische hiervon, die nach dem Einbringen in eine Flüssigkeit unter den Milieubedingungen des Magens gasförmige Komponenten freisetzen.

10

Die Verbindungen sollten erfindungsgemäß vorzugsweise bei einem pH-Wert von 1 bis 8 Gas freisetzen. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, die bei pH < 7 eine Gasfreisetzung ermöglichen. Ganz besonders bevorzugt ist eine Freisetzung bei ph 1 bis 4.

15

20

25

30

35

Als organische oder anorganische Verbindungen kommen Substanzen in Betracht, die physiologisch unbedenkliche Gase wie z. B. Kohlendioxid, Sauerstoff, Stickstoff oder Wasserstoff bilden können. Bevorzugt werden Stoffe eingesetzt, die nach der Einnahme unter den Milieubedingungen des Magens Kohlendioxid ausbilden.

Zu den gasbildenden Substanzen gehören Carbonate, Hydroxycarbonate Beispiele sind

oder Hydrogencarbonate von anorganischen oder organische Kationen. Calciumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat,

Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat,

Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Magnesiumcarbonat,

Magnesiumhydroxidcarbonat,

Magnesiumhydrogencarbonat,

Ammoniumcarbonat,

Ammoniumhydrogencarbonat

und

Triethanolamincarbonat.

Die Kohlendioxidbildung kann durch die Magensäure bedingt sein oder durch die Verwendung gasbildender anorganischer oder organischer Substanzen in Kombination mit weiteren Substanzen, die in Gegenwart des Magensaftes unter Gasbildung reagieren. Substanzen, die in Mischung mit Carbonaten eine Gasbildung bewirken, sind organische Säuren wie z. B. Weinsäure, Citronensäure oder Apfelsäure.

10

15

20

25

30

35



3

Im Weiteren ist die Verwendung von eingeschlossenen ggfls. komprimierten Gasen wie Propan, Butan, Stickstoff, Sauerstoff oder Kohlendioxid vorgesehen.

Die beschriebenen Verbindungen werden erfindungsgemäß in einen Träger eingebracht oder auf die Oberfläche eines Trägers aufgebracht. Als Trägermaterialien kommen Stoffe in Betracht, die unter den genannten pH-Bedingungen ihr Volumen vergrößern. Hierfür können die unterschiedlichsten Stoffe in Betracht kommen. Voraussetzung ist hierfür lediglich die Fähigkeit zur Volumenvergrößerung unter den genannten Bedingungen.

Trägermaterial können erfindungsgemäß gelartige schwammartige Stoffe verwendet werden. Hierfür können insbesondere natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere zum Einsatz kommen. Beispiele geeigneter synthetischer Polymere sind Polyurethane, Polyacrylate, Poly(met)acrylsäureester, Homo- und Copolymere des Vinylacetats. Zu den natürlichen und halbsynthetischen Polymeren zählen u.a. Cellulose, und deren Derviate, beispielsweise Diethylcellulose oder Celluloseester, wie Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat, Celluloseacetat-Propionat und Celluloseacetat, Butyrat. Erfindungsgemäß geeignet sind auch andere Cellulosederivate, insbesondere entsprechende Ether, z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, oder Natriumcarboxymethylcellulose (vorzugsweise solche Verbindungen mit höherer Viskosität); gewisse Polymere, wie Polyacrylsäure und Salze davon; natürliche (anionische) Schleimstoffe, z.B. Xanthan Gummi, Guar Gummi, Traganth oder Alginsäure und Salze davon, und dergleichen Darüber hinaus ist auch der Einsatz unlöslicher Polysacharide, wie Chitin Chitinderivate oder mikrokristalliner Cellulose . Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden linerare hochmolekulare Polymere. Vor allem sind erfindungsgemäß solche Polymere einsetzbar,





die Faserstruktur besitzen. Beispiele für solche Stoffe sind die Skleroproteine, wie Keratine, Conchagene, Fibroin, Elastine, Chitin und Collagen. Letzteres wird erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

Einsetzbar sind z.B. auch uronsäurehaltige Polysaccaride, die durch ionische Bindungen miteinander vernetzt und zusätzlich durch kevalente Bindungen stabil miteinander quervernetzt sind. Besonders bevorzugte polyuronsäurehaltige Polysaccharide sind Alginsäuren und deren Salze (Alginate). Aber auch niederveresterte Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle anderen Uronsäure-haltigen Verbindungen können erfindungsgemäß zum Einsatz kommen.

Alginsäure ist eine lineare Polyuronsäure aus wechselnden Anteilen von D-Mannuronsäure und L-Guluronsäure, die durch β-glykosidische Bindungen miteinander verknüpft sind, wobei die Carboxylgruppen nicht verestert sind. Ein Molekül Alginsäure kann sich aus etwa 150-1050 Uronsäure-Einheiten zusammensetzen, wobei das durchschnittliche Molekulargewicht in einem Bereich von 30-200 kDa variieren kann.

Das Polysaccharid Alginsäure ist ein Bestandteil der Zellwände von Braunalgen. Der Anteil der Alginsäure an der Trockenmasse der Algen kann hierbei bis zu 40% ausmachen. Die Gewinnung der Alginsäure erfolgt durch alkalische Extraktion mit an sich bekannten Methoden gemäß dem Stand der Technik. Die resultierende pulverförmige Alginsäure ist somit rein pflanzlich und weist eine hohe Biokompatibilität auf. Sie kann unter Bildung hochviskoser Lösungen die 300-fache Menge ihres Eigengewichtes an Wasser aufnehmen. In Gegenwart von mehrwertigen Kationen bildet Alginsäure sogenannte Gele. Die Bildung von Alginatgelen in Gegenwart zweiwertiger Kationen, wie Calcium oder Barium, sind bei Shapiro I., et al. (Biomaterials, 1997, 18: 583-90) beschrieben. Letzteres ist aufgrund seiner Toxizität für den Einsatz in



Biomedizin jedoch nicht geeignet. Neben Calcium-Chlorid liefert auch Calcium-Gluconat geeignete zweiwertige Kationen. Generell sind alle physiologisch unbedenklichen Poly-Kationen, insbesondere zweiwertige Kationen verwendbar.

Die linearen, Ziehharmonika-ähnlichen Alginatketten werden durch die freien Bindungsstellen der Kationen, vorzugsweise Calcium-lonen, über ionische Bindungen fixiert. Dadurch entsteht ein dreidimensionales Netzwerk, bei dem die zweiwertigen Kationen, wie in dem bei Smidsrod, et al. (Trends in Biotechnology, 1990, 8: 71) dargestellten "Egg-Box-Modell, wie "Eier in einem Eierkarton, liegen.

15

25

30

Zu den erfindungsgemäß bevorzugten Stoffen gehören Glucomannanhaltige Verbindungen oder Gemische. Besonders bevorzugt ist die Herstellung aus Cognak-Glucomannan.

20 Als Trägermaterial können ferner erfindungsgemäß natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere zum Einsatz kommen, die durch stabile Querverbindungen vernetzt sein können.

Ferner kommen als Trägermaterialien solche Stoffe in Betracht, die schwammartig und komprimierbar sind. Unter schwammartigen Gebilden sind erfindungsgemäß Schäume zu verstehen, die aus gasgefüllten, kugel-polyederförmigen Zellen bestehen, welche durch hochviskose oder feste Zellstege begrenzt sind. Einsetzbar sind erfindungsgemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme als auch synthetisch hergestellte schwammartige Gebilde.

Um das erfindungsgemäße Trägermaterial einsehen zu können, kann es in Form von Tabletten, Dragees oder ähnlichen Ausführungsformen hergestellt werden.

35 Für die Auswahl des Trägermaterials ist wesentlich, daß es auch nach der

20

30

6

Verarbeitung zu einem oral einnehmbaren Mittel quellfähig bleibt. Nach dem Durchtritt durch die Speiseröhre soll das Trägermaterial sich zur Erzielung des Sättigungseffektes nämlich vergrößern können.

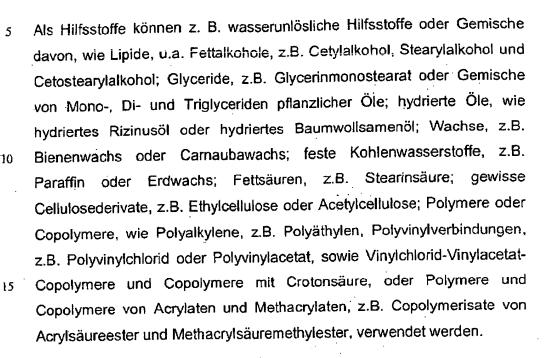
Das Trägermaterial kann im komprimierten und dekomprimierten Zustand jede beliebige Form und Größe haben. Bevorzugt sind jedoch guaderförmige oder rechtecksförmige oder runde Ausgestaltungen.

Vorzugsweise wird das Trägermaterial bei der Herstellung des oral verabreichbarem Mittels komprimiert, um eine Größe zu erhalten, die ein Passieren durch die Speiseröhre gestattet. D. h., das Trägermaterial ist so ausgelegt, daß es zur Herstellung des oral verabreichbarem Mittel auf 1/2 bis 1/100, vorzugsweise 1/4 bis 1/50, besonders bevorzugt 1/10 bis 1/20 seines Volumens bzw. seiner Größe komprimierbar ist. Unter physiologischen Bedingungen im Magen soll das Trägermaterial sich nach der Passage durch die Speiseröhre vorzugsweise auf das Zwei- bis Hundertfache, besonders bevorzugt auf das Vier- bis Fünfzigfache und ganz besonders bevorzugt auf das Zehn- bis Zwanzigfache seines Volumens ausdehnen können.

Das erfindungsgemäße Mittel enthaltend das beschriebene Trägermaterial kann u.a. Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, z.B. Vitamine, Ballaststoffe, Eiweiße, Mineralstoffe sowie andere Lebensmittelstoffe, Genußstoffe oder Aromastoffe enthalten.

Neben den genannten Stoffen können dem Trägermaterial auch Hilfsstoffe beigefügt werden.

Außerdem können die Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel enthalten.



Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel zur Erzeugung eines langanhaltenden Sättigungseffektes werden die o.g. organischen und anorganischen Verbindungen in das beschriebene Trägermaterial eingebracht. Zu den Trägermaterialien zählen z.B. auch durch stabile Querverbindungen vernetzte Stoffe.

Aus dem Stand der Technik sind verschiedene Verfahren zur Vernetzung von Polymeren bekannt. So ist beispielsweise die radikalische Polymerisation von Lactose-O-(p-Vinylbenzyl-)oxim zur Ausbildung von Hydrogelen bei Zhou, W-Z, et al. (Macromolecules, 1997, 30: 7063-7068) sowie eine Polymerisation N-Vinylpyrrolidon durch Elektronenstrahlung bei Rosiak, J.M. (J Contr Rel., 1994, 31: 9-19) beschrieben. Ferner sind beispielhaft vernetzte Polymere aus Saccharidacrylaten oder Poly(2-hydroxyethylmethacrylat-)Gelatine sowie Kollagen oder Chitosan bekannt (Martin, B.D., et al. (Biomaterials, 1998, 19: 69-76; Santin, M., et al. (Biomaterials, 1996, 17: 1459-1467); Weadock, K.S., et al. (J Biomed

20

30

15

25

30

35

Mater Res, 1995, 29: 1371-1379); Groboillot, A.F., et al. (Biotech Bioeng, 1993, 42: 1157-1163)).

Das Trägermaterial wird vorzugsweise aus glucomannanhaltige Verbindungen oder Gemischen, insbesondere Cognak-Glucomannan hergestellt. Ebenso sind die o.g. schwammförmigen Trägermaterialien einsetzbar.

Die Herstellung der schwammartigen bzw. -förmigen Trägermaterialien erfolgt mit an sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. In Abhängigkeit von dem eingesetzten Ausgangsstoff kann im einfachsten Falle ein Schaum durch Einblasen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in der betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den Polymeren entsteht die Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen. So werden z. B. die Polymere durch Zugabe von Blähmitteln, die sich bei bestimmter Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung zersetzen, oder durch Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der Polymerisation, aufgeschäumt. Die Verschäumung erfolgt entweder beim Verlassen des Extrusionswerkzeuges, d.h. im Anschluß an das Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen. Die Härtung erfolgt unter den für die jeweilige chemische Verbindung des Materials charakteristischen Bedingungen.

Bei dem Herstellungsverfahren können auch die Polyuronsäure-haltigen Polysaccharide über ionische Bindungen vernetzt, eingefroren, gefriergetrocknet, über kovalente Bindungen stabil quervernetzt, anschließend getrocknet und gegebenenfalls gepreßt werden. Z. B. werden hier als lineare Polyuronsäure-haltige Polysaccharide Alginsäuren und deren Salze eingesetzt. Darüber hinaus sind auch Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle anderen Uronsäure-haltigen Verbindungen oder deren Salze denkbar.

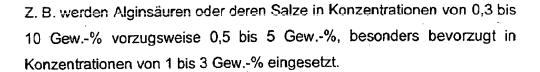
BELA105 GbM

5

10

15





In einer Verfahrensvariante können femer durch Eintauchen der Trägermaterialien in mineralhaltige schwammartigen vorzugsweise Salzsäure, im Anschluß an die Gefriertrocknung zusätzliche, stabile Vernetzungsstellen durch die Ausbildung von kovalenten Esterbindungen in das Schwammaterial eingeführt werden. Hierbei werden nach Ermessen des Fachmannes wenigstens katalytische Mengen an mineralhaltigen Säuren eingesetzt, höchstens jedoch eine so große Menge, daß das Material nicht durch eine saure Hydrolyse in seine Bestandteile aufgelöst wird. Besonders bevorzugt ist eine Konzentration von 0,1 mol/l mineralhaltige Säure, insbesondere Salzsäure. Die stabile Quervernetzung durch mineralhaltige Säuren bewirkt eine lang andauernde Schwerlöslichkeit des Schwammkörpers in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten. Diese Schwerlöslichkeit Voraussetzung für den langen Aufenthalt des Schwammes im Magen und den dadurch bewirkten anhaltenden Sättigungseffekt.

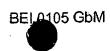
25

30

20

Geeignet für die Herstellung der Trägermaterialien sind darüber hinaus auch andere Verfahren, bei denen Schwämme oder schwammähnlichen Gebilde hergestellt werden, die durch eine Schwerlöslichkeit in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten und die sich dadurch ergebende lange Verweildauer im Magen einen langfristigen Sättigungseffekt erzielen sollen oder können.

Vor, während oder nach der Herstellung des Trägermaterials kann dies beispielsweise mit den oben erwähnten Stoffen bzw. Hilfsstoffen beaufschlagt werden. Hierfür kommen alle üblichen Methoden in Betracht.



15

Im einfachsten Falle kann dies während der Herstellungsphase durch Mischen von Trägermaterial und Stoff erfolgen. Ebenso können diese Stoffe auf die Oberfläche aufgebracht werden.

Das in der beschriebenen Weise hergestellte Trägermaterial kann in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung mit den zuvor erwähnten Stoffen umhüllt werden. D.h., entweder wird aus dem Stoff ein Behältnis, z.B. eine Kapselhülle, hergestellt und in diese das Trägermatieral eingebracht. Oder auf das Trägermaterial wird der Stoff direkt aufgebracht, etwa durch Tauchen, Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird das erfindungsgemäße Mittel in den Stoff eingebracht. Dies kann z.B. durch Tränken erreicht werden.

Das erfindungsgemäße Mittel wird oral eingenommen. Das feste Trägermaterial passiert durch Hinzufügen von Trinkflüssigkeit sowie leichte Kau- oder Schluckbewegungen Mund, Rachen und Speiseröhre und schwemmt durch die Magenflüssigkeit vorzugsweise zu einem größeren Volumen im Magen wieder auf.

Nach der oralen Einnahme des erfingungsgemäßen Mittels kann über mehrere Stunden im Magen verbleiben. Infolgedessen läßt sich ein langfristiges Sättigungs- oder Völlegefühl erzielen, das eine reduzierte Nahrungsaufnahme zur Folge hat. Ebenso kann das Mittel aber auch in den Bereichen der Pharmazie und/oder des Gesundheitswesens, bevorzugt der (Diät-)Ernährung oder Nahrungsergänzung zum Einsatz kommen. Zu diesem Zweck enthält das Mittel die bereits oben beschriebenen Wirkstoffe oder Nahrungsmittel.

Die in dem Trägermaterial vorhandenen organischen und anorganischen Verbindungen reagieren unter den Bedingungen des Magenmilieus und

35



werden in die Gasform überführt. Hierdurch kommt es zu einem Aufschwimmen des Trägermaterials mit dem Vorteil, daß eine Verstopfung des Magenausgangs vermieden werden kann. Weiterhin ist infolge des Aufschwimmens die Verweilzeit im Magen länger als bei bisher bekannten Mitteln.

10

15

20

25

30

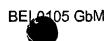
5

Je nach gewünschtem Sättigungsgrad, kann eine unterschiedliche Anzahl der erfindungsgemäßen Mittels in unterschiedlichen Zeitabständen täglich eingenommen werden. Die durch das im Magen befindliche Mittel angesprochenen "Dehnungsrezeptoren, erzeugen über das Zwischenhim einen Sättigungseffekt, der erst bei Leerung des Magens wieder zurückgeht. Somit kann durch die Länge des Aufenthaltes der Volumenschwämme die Sättigungsdauer gesteuert werden.

Ferner bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel zur Herstellung von Mitteln zur Erzeugung eines Sättigungseffekts bei Menschen oder Tieren, vorzugsweise ist das Mittel für die Erzielung einer Sättigungswirkung beim Menschen geeignet.

Im folgenden wird die Erfindung unter Bezugnahme auf die Figur näher beschrieben:

Über die Speiseröhre 1 gelangt das erfindungsgemäße Mittel 2 in dem Magen 3. Unter dem Einfluß der Magensäure kommt es zu einer Gasfreisetzung und das Trägermaterial schwimmt auf. Es wird somit eine Verstopfung des Magenausgangs vermieden.





5 Patentansprüche:

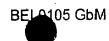
10

20 -

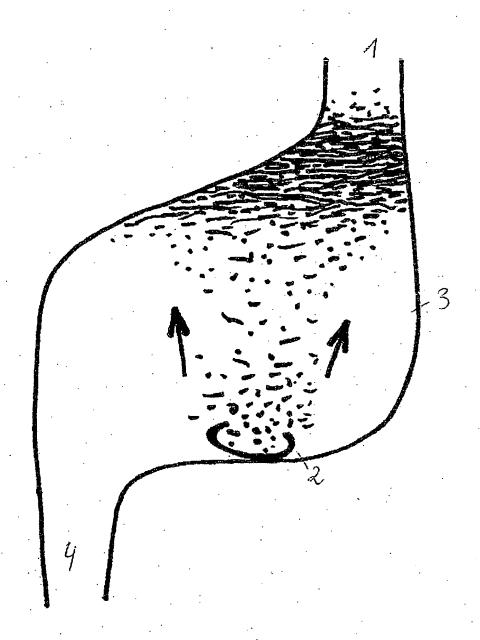
25

- Mittel zur oralen Einnahme, enthaltend feste, flüssige und gasförmige organische oder anorganische Verbindungen oder Gemische hiervon, die nach dem Einbringen in eine Flüssigkeit unter den Milieubedingungen des Magens gasförmige Komponenten freisetzen.
- 2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssigkeit einen pH von 1 bis 8 aufweist.
- 3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
 daß die Flüssigkeit einen pH von 1 bis 4 aufweist.
 - 4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzung der gasförmigen Komponente derart erfolgt, daß das Mittel an die Oberfläche der Flüssigkeit aufschwimmt.
 - 5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen eingesetzt werden, die gasförmiges Kohlendioxid freisetzen.
 - Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindungen Carbonate eingesetzt werden.
- Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,
 daß die Verbindungen auf oder in einem quellbaren Träger vorliegen.
 - 8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägermaterialien aus Cognak-Glucomannan-haltige Verbindungen oder Gemische hergestellt ist.

35



 9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ein komprimiertes schwammförmiges Material enthält.



5

FIG.

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
□ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
□ FADED TEXT OR DRAWING
□ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
□ SKEWED/SLANTED IMAGES
□ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
□ GRAY SCALE DOCUMENTS
□ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
□ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.